

b. Manejo**Conceptos generales y específicos**

El tratamiento de la anemia del paciente con ERC incluye el manejo de la deficiencia de hierro, de agentes estimulantes de la eritropoyetina (AEE), y valorar las indicaciones de transfusión de sangre. El manejo del hierro es parte del tratamiento inicial de la anemia asociada con la ERC, como insumo clave para la eritropoyesis. Para manejar la anemia de manera óptima, es necesario que exista un equilibrio adecuado entre la estimulación de la eritropoyesis y el suministro de hierro como sustrato en la fabricación de hemoglobina.

La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia en todo el mundo (37). Los pacientes con CKD son particularmente susceptibles a la pérdida de sangre gastrointestinal y las fuentes adicionales de pérdida de sangre significativa incluyen muestras de sangre de rutina (y no rutinarias) y pérdida de sangre en hemodiálisis, lo que puede representar la necesidad de hasta 3.000 mg de hierro adicionales por año (6).

El uso de AEE en el tratamiento de la anemia asociada con la enfermedad renal crónica tiene como objetivo evitar el uso de transfusiones de sangre para mantener los niveles de hemoglobina en rangos objetivos en los pacientes con ERC, cuando a pesar de corregir la deficiencia de hierro persiste la anemia (2).

La indicación de transfusión será valorada evaluando sus beneficios y riesgos, con los consiguientes riesgos de sensibilización contra futuros trasplantes, sobrecarga de hierro, enfermedades transmitidas por la sangre y reacciones transfusionales; mejor calidad de vida y funcionamiento físico; mejora de la función cognitiva y sexual; beneficios cardiovasculares en términos de estructura, función, incidencia y prevalencia de la enfermedad; y reducción de la hospitalización, la morbilidad y la mortalidad (7).

Presentación de la pregunta y resumen de la evidencia identificada.

Se construyeron ocho preguntas correspondientes al manejo de anemia en personas con ERC. El resumen de la evidencia se muestra en el **Anexo N°6**.

Graduación de la calidad de la evidencia según GRADE

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N°10**).

Recomendaciones

Pregunta 3: En las personas con ERC y deficiencia de hierro, ¿cuál es la mejor vía de administración de hierro por estadio de ERC?

Resumen de la evidencia:

Se encontró que la guía NICE (2015), que fue identificada y seleccionada mediante la evaluación AGREE II, establecía recomendaciones para esta pregunta.

La guía NICE recomienda para aquellas personas con ERC, deficiencia de hierro y sin terapia con agentes estimulantes de eritropoyetina (AEE), la posibilidad de realizar tratamiento con hierro por vía oral antes de ofrecer la terapia endovenosa. Si el paciente es intolerante o no

alcanza el objetivo de Hb en tres meses, cambiar a hierro intravenoso. Para aquellos que reciben terapia con AEE, recomienda ofrecer terapia intravenosa.

La guía NICE decidió presentar los resultados de la evidencia en pares de comparaciones, con respecto a la dosis de hierro EV (altas dosis: contienen más de 500mg de hierro, bajas dosis: entre 100 a 300mg de hierro) y su frecuencia de administración (baja frecuencia: una vez por semana, alta frecuencia: 3 a 5 infusiones en 7 a 14 días).

Vía de administración de hierro en pacientes previos a recibir tratamiento con AEE

Para esta población, la guía NICE identificó siete estudios ([38-44](#)) (Ver Tabla 80 de la guía NICE). Estos estudios compararon diversos tipos de hierro intravenoso en regímenes de baja dosis/alta frecuencia y alta dosis/baja frecuencia; además de compararlos con hierro oral.

- **Comparación hierro intravenoso administrado en altas dosis y baja frecuencia vs hierro oral:** (Ver Tabla 181 de Apéndices de Guía NICE)
 - Un metanálisis de tres ECA ([40](#), [41](#), [43](#)) (n = 837) muestra que la incidencia del incremento de 1 g/dL de Hb es mayor en los pacientes que reciben dosis altas con baja frecuencia de hierro intravenoso (46.2%) en comparación con los pacientes que reciben hierro oral (29.9%) (RR = 1.80, IC95% = 1.50 – 2.17). (Ver Figura 36 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un ECA ([40](#)) (n = 461) mostró que la posibilidad de obtener un incremento de Hb ≥ 1 g/dL es mayor en los pacientes con hierro intravenoso administrado a altas dosis y baja frecuencia (56.9%) en comparación con los pacientes que reciben hierro oral (32.1%) (HR = 2.04, IC95% = 1.52 – 2.74). (Ver Figura 37 de Apéndice de la guía NICE 2015)
- **Comparación de hierro intravenoso administrado en bajas dosis y alta frecuencia vs hierro oral:** (Ver Tabla 182 de Apéndices de Guía NICE).
 - Un ECA ([40](#)) (n = 461) encontró una incidencia no significativa del incremento de 1 g/dL de Hb en pacientes que reciben dosis bajas con alta frecuencia de hierro intravenoso (34.2%) en comparación con los pacientes que reciben hierro oral (32.1%) luego de seguimiento durante 56 meses (RR = 1.06, IC95% = 0.81 – 1.40). (Ver Figura 45 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un metanálisis de dos ECA ([38](#), [40](#)) (n = 535) no encontró diferencias entre el grupo que recibió la terapia con hierro intravenoso a baja dosis y alta frecuencia en comparación del grupo que recibió hierro oral (100mg dos veces a la semana de sulfato ferroso), al comparar los niveles de ferritina sérica (DM = 55.82, IC 95% = -171.48 – 283.12) y TSAT (DM = 0.01, IC 95% = -10.48 – 10.50). (Ver Figura 46 de Apéndice de la guía NICE 2015)

Vía de administración de hierro en pacientes durante el tratamiento con AEE

Para esta población, la guía NICE identificó doce estudios ([43](#), [45-55](#)) (Ver Tabla 84 de Guía NICE). Estos estudios compararon diversos tipos de hierro intravenoso en regímenes de baja dosis/alta frecuencia y alta dosis/baja frecuencia; además de compararlos con hierro oral.

- **Comparación de hierro intravenoso administrado en altas dosis y baja frecuencia vs hierro oral.** (Ver Tabla 185 de los apéndices de la Guía NICE)

- Un ECA de pacientes en hemodiálisis (n = 230) (51) encontró que el hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia mostró mayor incidencia (50.9%) de incrementar la Hb en 1 g/dL a los 21 días en comparación con el hierro oral (25.4%) (RR = 2.00, IC95% = 1.39 – 2.88) y mayor cambio de Hb sobre el basal al día 35 (DM = 0.56 g/dL, IC95% = 0.28 – 0.84). (Ver Figura 61 y 62 de Apéndice de la guía NICE 2015)
- Un metanálisis de dos ECA de pacientes en pre-diálisis (n = 173) (43, 51) encontró que el hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia mostró mayor incidencia (63.8%) de incrementar la Hb en 1 g/dL a las 5 semanas de seguimiento en comparación con el hierro oral (37.1%) (RR = 1.96, IC95% = 1.35 – 2.86). (Ver Figura 61 de Apéndice de la guía NICE 2015)
- Un ECA con pacientes en pre-diálisis (n = 255) (43) evidenció que el hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia mostró mayor cambio de Hb sobre el basal al día 35 en comparación con el hierro oral (DM = 0.97 g/dL, IC95% = 0.47 – 1.47). (Ver Figura 62 de Apéndice de la guía NICE 2015)
- **Comparación de hierro intravenoso administrado en bajas dosis y alta frecuencia vs hierro oral.** (Ver Tabla 186 de los apéndices de la Guía NICE)
 - Un metanálisis de dos ECA de pacientes en hemodiálisis (n = 226) (45, 48) evidenció que el hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia (77.4%) mostró un beneficio sobre el hierro oral (34.2%) en conseguir la Hb objetivo (11 – 12 g/dL) o en incrementar la Hb ≥ 1 g/dL durante el seguimiento de 4 a 12 meses (RR = 2.13, IC95% = 1.64 – 2.77). (Ver Figura 65 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un metanálisis de tres ECA de pacientes en pre diálisis (n = 167) (46, 49, 53) evidenció que el hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia (66.3%) no mostró un beneficio sobre el hierro oral (55.0%) en conseguir la Hb objetivo (11 – 12 g/dL) o incrementar la Hb ≥ 1 g/dL durante el seguimiento de 4 a 12 meses (RR = 1.33, IC95% = 0.88 – 2.02). (Ver Figura 65 de Anexos de la guía NICE 2015).
 - Un metanálisis de dos ECA de pacientes en hemodiálisis (n = 226) (45, 48) no encontró beneficio del hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia sobre el hierro oral en conseguir la Hb objetivo durante el seguimiento de 4 a 12 meses (DM = 0.32, IC95% = -1.00 – 1.65). (Ver Figura 66 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un ECA de pacientes en pre diálisis (n = 46) (49) no evidenció beneficio del hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia sobre el hierro oral en conseguir la Hb objetivo durante el seguimiento de 4 a 12 meses (DM = 1.58 g/dL, IC95% = -1.32 – 4.48). (Ver Figura 66 de Apéndice de la guía NICE 2015)
- **Comparación hierro intravenoso administrado en bajas dosis y alta frecuencia versus hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia:** (Ver Tabla 189 de los apéndices de la Guía NICE)
 - Un ECA de pacientes en pre diálisis (55) (n = 435) no halló diferencias entre la administración hierro intravenoso administrado en bajas dosis y alta frecuencia (47.1%) versus hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia

(51.6%) cuando se evaluó la Hb objetivo (RR = 1.09, IC95% = 0.90 – 1.32). (Ver Figura 76 de Apéndice de la guía NICE 2015).

Efectos adversos

- **Comparación de hierro intravenoso administrado en altas dosis y baja frecuencia vs hierro oral.** (Ver Tabla 190 de los apéndices de la Guía NICE)
 - Un ECA de pacientes en hemodiálisis (n = 223) ([51](#)) no encontró diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos entre hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia (8.2%) con respecto al hierro oral (15.9%) luego de un seguimiento de 35 días (RR = 0.51, IC95% = 0.24 – 1.09). (Ver Figura 80 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un metanálisis de dos ECA en pacientes en pre diálisis (n = 753) ([40](#), [43](#)) mostró menor incidencia de efectos adversos en pacientes con hierro intravenosos en altas dosis y baja frecuencia (11.1%) en la comparación con hierro oral (23.9%) luego de un seguimiento entre 5 y 56 semanas (RR=0.48, IC95% = 0.33 – 0.69). (Ver Figura 80 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un metanálisis de dos ECA en pacientes en pre diálisis (n = 542) ([43](#), [54](#)) mostró mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales en aquellos que recibieron hierro oral (25.1%) en comparación con el hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia (2.7%) en un seguimiento entre 5 a 8 semanas (RR = 0.08, IC95% = 0.01 – 0.67). (Ver Figura 81 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un ECA de pacientes en hemodiálisis (n = 224) ([51](#)) no encontró diferencia respecto a la mortalidad en aquellos que recibieron hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia (0.9%) versus los que recibieron hierro oral (2.6%) (RR=0.35, IC95% = 0.04 – 3.27). (Ver Figura 83 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un ECA de pacientes en pre diálisis (n = 711) ([40](#), [54](#)) no encontró diferencia respecto a la mortalidad en aquellos que recibieron hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia (3.0%) versus los que recibieron hierro oral (2.4%) (RR=1.08, IC95% = 0.47 – 2.48). (Ver Figura 83 de Apéndice de la guía NICE 2015)
- **Comparación de hierro intravenoso administrado en bajas dosis y alta frecuencia vs hierro oral.** (Ver Tabla 191 de los apéndices de la Guía NICE)
 - Un ECA de pacientes en pre diálisis (n = 460) ([40](#)) evidenció mayor incidencia de efectos adversos en pacientes con hierro oral (23.7%) al compararlo con hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia (13.2%) luego de un seguimiento de 56 semanas (RR = 0.56, IC95% = 0.35 – 0.87). (Ver Figura 84 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un metanálisis de tres ECA en pacientes en pre diálisis (n = 204) ([38](#), [46](#), [49](#)) no encontró diferencia entre la incidencia de efectos adversos gastrointestinales en aquellos que recibieron hierro oral (40.0%) en comparación con el hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia

- (19.8%) en un seguimiento entre 6 a 8 semanas (RR = 0.40, IC95% = 0.08 – 2.05). (Ver Figura 86 de Apéndice de la guía NICE 2015)
- Un metanálisis de dos ECA en pacientes en pre diálisis (n = 535) (38, 40) evidenció mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad entre aquellos que recibieron hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia (2.1%) en comparación con los que recibieron hierro oral (0.0%) en un seguimiento entre 6 a 56 semanas (RR = 12.77, IC95% = 1.68 – 97.06). (Ver Figura 85 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un ECA de pacientes en pre diálisis (n = 460) (40) no encontró diferencia respecto a la mortalidad en aquellos que recibieron hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia (2.0%) versus los que recibieron hierro oral (4.9%) (RR=0.41, IC95% = 0.12 – 1.38). (Ver Figura 88 de Apéndice de la guía NICE 2015)
- **Comparación hierro intravenoso administrado en bajas dosis y alta frecuencia versus hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia:** (Ver Tabla 193 de los apéndices de la Guía NICE)
 - Un metanálisis de dos ECA en pacientes en pre diálisis (n = 2857) (40, 55) no evidenció diferencia en la incidencia de efectos adversos en pacientes con hierro intravenoso a altas dosis y baja frecuencia (22.3%) al compararlo con hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia (14.4%) luego de un seguimiento entre 8 a 56 semanas (RR = 1.26, IC95% = 0.78 – 2.03). (Ver Figura 93 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un metanálisis de dos ECA en pacientes en pre diálisis (n = 2798) (40, 55) no evidenció diferencias en la incidencia de reacciones de hipersensibilidad entre aquellos que recibieron hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia (0.6%) en comparación con los que recibieron hierro intravenoso a bajas dosis y alta frecuencia (0.7%) en un seguimiento entre 8 a 56 semanas (RR = 1.25, IC95% = 0.06 – 25.59). (Ver Figura 94 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un metanálisis de dos ECA en pacientes en pre diálisis (n = 2857) (40, 55) no encontró diferencia respecto a la mortalidad en aquellos que recibieron hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia (1.5 %) versus los que recibieron hierro intravenoso a bajas dosis y alta frecuencia (1.7%) (RR=1.06, IC95% = 0.58 – 1.91). (Ver Figura 97 de Apéndice de la guía NICE 2015)

El equipo metodológico realizó una actualización de la búsqueda que realizó la guía NICE, a partir del 01 de agosto del 2014, usando el buscador Pubmed, con la finalidad de recopilar artículos que hayan comparado el uso de hierro intravenoso y oral. Se hallaron dos estudios:

- Una revisión sistemática de 24 ECA (varios previamente evaluados por la guía NICE) (56) y un ECA (57). La revisión sistemática reportó:
 - Un metaanálisis de 5 ECA (n = 1404) en pacientes con ERC en estadios 3 a 5, encontró que quienes fueron tratados con hierro intravenoso obtuvieron mayor incidencia de incremento de Hb > 1 g/dL (47.0%) en comparación con los pacientes tratados con hierro oral (30.0%) (RR = 1.61, IC95% = 1.39 - 1.87).

- Un metaanálisis de 3 ECA (n = 300) en pacientes con ERC en hemodiálisis quienes fueron tratados con hierro intravenoso, obtuvieron mayor incidencia de incremento de Hb > 1 g/dL en comparación con los pacientes tratados con hierro oral (RR = 2.14, IC95% = 1.68 - 2.72).
- Un metanálisis de 16 ECA (n = 2612) en pacientes con ERC en general, mostró riesgo similar de mortalidad para el grupo que recibió hierro intravenoso (2.0%) en comparación con el grupo que recibió hierro oral (2.1%) (RR= 0.94; IC 95% = 0.55-1.63).
- Un metanálisis de 18 ECA (n = 2229) en pacientes con ERC en general mostró tasas similares de efectos adversos en el grupo que recibió hierro intravenoso (13.3%) en comparación con el grupo que recibió hierro oral (12.5%) (RR = 1.06; IC95% = 0.88-1.28).
- Un ensayo clínico publicado el año 2016 ([57](#)) no incluido en la revisión sistemática descrita previamente, en personas con ERC no dependientes de diálisis (n = 351), compara el hierro isomaltoside 1000 intravenoso con hierro oral y encuentra que el primero de ellos tiene mayor incremento de Hb (diferencia de medias = 0.45 g/dL, IC95% = 0.20 - 0.69).

El GEG-Local consideró que la nueva evidencia encontrada respalda a las conclusiones de la evidencia recolectada por NICE, añadiendo comparaciones de la vía administración intravenosa y oral por estadios de ERC, por este motivo se decide tomar la evidencia de la guía NICE 2015, así como la revisión sistemática encontrada, para la formulación de recomendaciones.

Beneficios y daños de las opciones:

En los pacientes en no hemodiálisis, la evidencia evaluada muestra que el hierro intravenoso y el hierro oral a bajas dosis y alta frecuencia tienen similares beneficios en el aumento de hemoglobina y reacciones adversas. El hierro intravenoso supera al hierro oral cuando es administrado a altas dosis y baja frecuencia, sin embargo se han observados efectos adversos como anafilaxia con el hierro intravenoso, por estas razones el GEG-Local optó por recomendar la administración de hierro oral previo al inicio del hierro intravenoso por tres meses.

En los pacientes que se encuentran en hemodiálisis, la evidencia evaluada muestra que el hierro intravenoso tiene mayores beneficios en términos de aumento de hemoglobina, y menos riesgo de efectos adversos en comparación con la vía oral.

Calidad de la evidencia: Según lo valorado por la guía NICE, la evidencia clínica mostrada previamente en los estudios de las comparaciones de hierro intravenoso y hierro oral tiene calidad predominantemente de moderada a baja. Esto debido a que la calidad descendió por la inadecuada aleatorización, análisis, reporte selectivo de desenlaces y falta de homogeneidad en los grupos al inicio de los estudios. (Ver Tabla 181, 182 del Apéndice K de la Guía NICE). Respecto a la revisión sistemática, se consideró calidad alta para el desenlace incremento de Hb en 1 g/dL en pacientes con ERC estadio del 3 al 5, así como pacientes en

hemodiálisis. Para los desenlaces de mortalidad al final del tratamiento y efectos adversos también se consideró de alta calidad (**Anexo N°10**).

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares.

El GEG-Local refirió que las personas con ERC preferirían recibir hierro prefieren la vía oral, sin embargo, consideraron que el hierro intravenoso en el caso de los pacientes en hemodiálisis crónica podría ser administrado durante las sesiones de hemodiálisis, por lo cual no causaría mayor incomodidad al paciente.

Aceptabilidad y factibilidad: El hierro oral y el hierro intravenoso están disponibles en el peticitorio de medicamento de Essalud y son prescritos por los médicos actualmente para el tratamiento de la anemia, por lo que el GEG-Local, consideró que las alternativas son aceptables y factibles.

Uso de recursos: La guía NICE identificó una evaluación económica realizada en Inglaterra que muestra que tratamiento con hierro intravenoso tiene un costo utilidad de \$74 760 por año de vida ganado y \$34 660 por año de calidad de vida ganado en comparación con el hierro oral, para el logro de una Hb objetivo entre 9.5 – 12 g/dL, demostrando que el hierro intravenoso es más costo efectivo para el tratamiento de la anemia que el hierro oral. (58).

De la evidencia a la decisión: El GEG-Local luego de valorar los cuatro parámetros de metodología GRADE, mayores beneficios del hierro intravenoso para los pacientes con hemodiálisis, y similares resultados del hierro intravenoso a bajas dosis y altas frecuencias para los pacientes con ERC no en hemodiálisis, la disponibilidad de los medicamentos y los costos del tratamiento intravenoso realiza dos recomendaciones: priorizar el uso de hierro intravenoso en pacientes en hemodiálisis; y en pacientes con ERC en no hemodiálisis administrar hierro por vía oral como tratamiento inicial valorando la severidad de la anemia y preferencia del paciente. Además, se acordó recomendar el monitoreo de la respuesta al tratamiento con hierro oral a los tres meses posteriores, y de existir una no respuesta al administrar hierro intravenoso.

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: Administrar hierro oral para pacientes en no diálisis		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Sí
Calidad de la evidencia	¿Cuál es el nivel de calidad de la evidencia?	muerte o efectos adversos: alta ⊕⊕⊕⊕ (Anexo 9: Tabla de perfil de evidencia de GRADE 1)
Valores y preferencias	¿Tenemos confianza en que los desenlaces principales son relevantes para los pacientes?	Sí
Aceptabilidad y factibilidad	¿La implementación de esta opción es aceptable y factible?	Sí
Uso de recursos	¿El uso de recursos para esta opción es aceptable?	Sí
Fuerza de la recomendación: fuerte a favor		

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: Administrar hierro intravenoso para pacientes en hemodiálisis crónica		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Sí
Calidad de la evidencia	¿Cuál es el nivel de calidad de la evidencia?	para muerte o efectos adversos: alta ⊕⊕⊕⊕ (Anexo 9: Tabla de perfil de evidencia de GRADE 2 Y 3)
Valores y preferencias	¿Tenemos confianza en que los desenlaces principales son relevantes para los pacientes?	Sí
Aceptabilidad y factibilidad	¿La implementación de esta opción es aceptable y factible?	Sí
Uso de recursos	¿El uso de recursos para esta opción es aceptable?	Sí
Fuerza de la recomendación: fuerte a favor		

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

1. Para las personas con ERC que no están recibiendo hemodiálisis crónica, recomendamos administrar una prueba de hierro oral antes de ofrecer la terapia de hierro intravenoso. Si el paciente es intolerante al hierro oral o si la Hb objetivo no se alcanza dentro de los 3 meses de terapia con hierro oral, ofrezca terapia de hierro intravenoso.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia para:

- **Mortalidad: alta**
- **efectos adversos: alta (Anexo N°10)**

2. Para las personas que reciben hemodiálisis crónica, recomendamos administrar terapia con hierro intravenoso. La terapia con hierro por vía oral en estas personas puede aplicarse sólo si:

- La terapia con hierro intravenoso está contraindicada o
- La persona decide no recibir tratamiento con hierro intravenoso, después de discutir la eficacia relativa y los efectos secundarios de la terapia con hierro oral e intravenoso.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia para:

- **Mortalidad: alta**
- **efectos adversos: alta (Anexo N°10)**